

Zur Psychopathologie eines Phenothiazinderivates

Karl-Martin Koch

1963

Aus der Universitäts-Nervenlinik Frankfurt am Main

(Direktor : Prof. Dr.J. Zutt)

ZUR PSYCHOPATHOLOGIE EINES PHENOTHIAZINDERIVATES

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe -Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Karl-Martin Koch
aus Eschwege

Frankfurt/M. 1963

Dekan : Prof. Dr. Krücke
Referent : Prof. Dr. Zutt
Korreferent : Prof. Dr. Taubmann
Mündliche Prüfung : 13. März 1963



Zur Psychopathologie eines Phenothiazinderivates.

Einleitung und Literatur.

Seit 1952 werden in der psychiatrischen Therapie Phenothiazine verwendet (Delay, Deniker, Harl). Neben dem zuerst bekannten Chlorpromazin benutzt man heute eine Vielzahl von Phenothiazinderivaten. (Thioridazin, Perphenazin, Mepazin usw.). Den Phenothiazinen in ihrem Wirkungseffekt verwandt zeigten sich bei der Erprobung und klinischen Anwendung trotz Verschiedenheit in der chemischen Struktur die Thioxanthene und Rauwolfiaalkaloide (Hoff). Fehlende Übereinstimmung der chemischen Struktur bei eben doch ähnlichem Wirkungseffekt findet sich in der Pharmakopsychiatrie nicht nur bei den eben genannten Stoffen. So ist zu verstehen, daß man neben einer Einteilung, die die Chemie der Psychopharmaka berücksichtigt, auch den Vergleich der Wirkungseffekte für eine Nomenklatur dieser Stoffe heranzog. Die verwendeten Bezeichnungen wechselten. Stoffe, die zunächst einen gemeinsamen Namen trugen, wurden, nachdem man mehr über ihre Wirkung auf die Psyche in Erfahrung gebracht hatte, durch neue Benennung getrennt. Chlorpromazin und die übrigen Phenothiazinderivate wurden anfänglich zusammen mit anderen Stoffen TRANQUILLIZER genannt. (Kalinowsky und Hoch). Man hatte bei der Wahl des Namens die Minderung von neurotischer Angst und Spannung durch diese Stoffe vor Augen und wollte sie gleichzeitig von den Barbituraten mit dem vornehmlich nur hypnotischen Effekt abheben. An die ausgleichende Wirkung auf die Stimmungslage dachte man, als man die Phenothiazine zu den ATTARACTICA zählte. Der Begriff des Neuroplegicums, der später für die Phenothiazine und einen Großteil der zunächst unter den Tranquillizern geführten Medikamente verwendet wurde, war im Hinblick auf den lähmenden, hemmenden Effekt dieser Substanzen gewählt worden. 1954 schlug Delay vor, die Phenothiazine und die Rauwolfiaalkaloide NEUROLEPTICA zu nennen. Diese Bezeichnung hat sich allgemein durchgesetzt, obwohl manche Autoren die Phenothiazine noch unter dem Begriff des Neuroplegicums aufführen.

Unter den wegen ihrer Beeinflussung der geistigen Aktivität als psychotrop bezeichneten Pharmaka zählt Delay⁴ die NEUROLEPTICA zu den

PSYCHOLEPTICA und versteht darunter Substanzen, die eine dämpfende Wirkung, "une action de prendre en abaissement", auf die geistige Aktivität haben. Diese Eigenschaft haben sie im Gegensatz zu den PSYCHO-ANALEPTICA, "qui stimulent l'activité mentale". Genauer werden die NEUROLEPTICA von DELAY durch ihre Abgrenzung gegenüber den anderen PSYCHOLEPTICA definiert. Während die HYPNOTICA (Barbiturate) nur eine schlaffördernde Wirkung haben und die TRANQUILLIZER allein emotionale Spannungen und neurotische Angst mindern, haben die NEUROLEPTICA Wirksamkeit bei der Behandlung der echten Psychosen. Völlig anders als die übrigen PSYCHOLEPTICA sind die NEUROLEPTICA - und daher haben sie auch ihren Namen - durch die in der Literatur beschriebenen, mit diencephaler Wirkung erklärten Erscheinungen wie Temperaturregulationsstörungen, Sekretionsminderung, Blutdrucksenkung und antiemetische Wirkung gekennzeichnet. Daneben wurde auch von extrapyramidalen Symptomen wie Akinesie, Hyperkinesie, Tonuserhöhungen und Tremor berichtet. 5, 6, 7.

Die Wirkung der Phenothiazine und Rauwolfiaalkaloide, der neuroleptische Effekt, wird als eine Dämpfung zentralnervöser Spannungen und Erregungen ohne wesentliche Beeinflussung der intellektuellen Leistungsfähigkeit beschrieben.⁸ C. und H. Selbach machen für diesen Effekt eine Dämpfung des ergotropen Systems mit Hemmung der infolge der resultierenden Trophotropie zu erwartenden Gegenregulation verantwortlich und sprechen von einer Senkung des psychischen Energieniveaus durch die "trophotrope Auslenkung". Diese Senkung des psychischen Energieniveaus drückt sich in anfänglicher Schläfrigkeit mit Wachbewußtseinsminderung, in emotionaler Indifferenz und intentionaler Verarmung aus. In wesentlicher Übereinstimmung hiermit wird der Effekt der Neuroleptica auch von JANZARIK am Beispiel der Megaphenwirkung beschrieben.¹⁰ Die Frage, wie die günstige Beeinflussung verschiedener Psychosen zustande kommt, ist noch nicht entschieden. Neben der Meinung, daß der Therapieerfolg nur einer Dämpfung der Symptomatik der Psychosen durch die eben beschriebene "Eigenwirkung" der Pharmaka zu verdanken ist, steht die Annahme einer direkten Wirkung auf die Psychose selbst, einer "nosotropen" Wirkung auf das "körperliche" Krankheitsgeschehen. (JANZARIK)

Die Mehrzahl der Beschreibungen der Psychopathologie der NEUROLEPTICA stützt sich auf die Beobachtung und Exploration von Patienten, die mit Phenothiazinen oder anderen NEUROLEPTICA behandelt wurden. Der kleinere Teil der Veröffentlichungen beschäftigt sich mit der Wirkung der Substanzen beim Gesunden.

Über ihre Erfahrungen mit CHLORPROMAZIN beim Gesunden berichteten K. ERNST (1954), HEIMANN (1955) und GRÜNTAL (1958). 12, 13, 14 K. ERNST gab zwei Versuchspersonen 200 mg CHLORPROMAZIN i. m. täglich, der Versuch lief über mehrere Tage bis zur Überwindung einer initialen Sedationsphase. Die Versuchspersonen waren zu diesem Zeitpunkt mehr als zwei Stunden subjektiv und objektiv von aller Schläfrigkeit befreit. HEIMANN beschreibt den Effekt einer einmaligen intramuskulären Chlorpromazingabe. Die Dosierung war individuell, die niedrigste Dosis waren 25, die höchste 50 mg. GRÜNTAL gab über mehrere Tage - einmal 4, einmal 3 Tage - zwei Versuchspersonen steigende Mengen von CHLORPROMAZIN. In einem Fall ging GRÜNTAL bis zu einer Tagesdosis von 100 mg, im anderen Fall bis zu 225 mg täglich.

Die Versuchsergebnisse, durch Exploration, Selbstbeobachtung und psychologische Tests gewonnen, weichen im Grundsätzlichen nicht voneinander ab. Schläfrigkeit und Müdigkeit sind in der initialen Phase der Versuchsdauer am stärksten. Beim Selbstversuch von K. ERNST schläft die Versuchsperson während der ersten 18-36 Stunden fast dauernd. In der zweiten Versuchshälfte tritt diese Müdigkeit etwas in den Hintergrund und läßt weiter unten zu beschreibende Auswirkungen der Medikation besser hervortreten. K. ERNST macht auf den völlig normalen Aspekt des Schlafes mit Gähnen und Räkeln beim Einschlafen, mit periodischem Lagewechsel und natürlicher Körperhaltung während des Schlafes selbst aufmerksam. Er unterscheidet sich so von einem Barbiturat- und Morphinschlaf mit seinem regungslosen Hingestrecktsein. Von allen Autoren wird leichte Erweckbarkeit und nie eine fortdauernde Bewußtseinstörung nach erfolgtem Wecken beschrieben. Wie HEIMANN und WITT feststellen konnten, war der beobachtete Zustand elektroencephalographisch nicht von normaler Müdigkeit und Schläfrigkeit zu unterscheiden. Es wurden elektroencephalographisch die normalen Vorstadien und das erste Stadium des physiologischen Schlafes beobachtet. Mehrmals wurden während der Versuchsdauer lebhafte Träume erlebt. In diesen Träumen überwog das Kalte und Unpersönliche. Technische Apparate erschienen und bedrohten den Träumenden. K. ERNST spricht von "zynisch kalten Mechanismen", die in den Träumen der Versuchspersonen auftraten.

Alle drei Autoren beschrieben eine Antriebsminderung bei den unter Chlorpromazin stehenden Versuchspersonen. HEIMANN unterscheidet zwischen der Antriebsminderung, die dazu führt, daß eine begonnene Handlung nicht zu Ende geführt wird und der Antriebsminderung, die überhaupt verhindert, daß eine Aufgabe in Angriff genommen wird. Er

findet letzteres, die Störung der Initiative, bei seinen Versuchspersonen als vorherrschend. Die Beeinflussung der intellektuellen Leistungsfähigkeit wird als wenig eindrucksvoll beschrieben. HEIMANN sieht vorhandenen Leistungsschwund zum Teil in dem schon erwähnten Initiativsverlust begründet. Es besteht kein Unvermögen, eine Aufgabe zu lösen, wenn man sich nur dazu bringen kann, an die Lösung heranzugehen.

Auffällig sind die von den Untersuchern gefundene Gleichgültigkeit, Stimmungsindifferenz und Stumpfheit, welche nach Ansicht der Autoren auch zu Fehlerhaftigkeit und Leistungsminderung in den verschiedenen Testen geführt haben und eine wirkliche Leistungsminderung vortäuschten.

Häufig tritt vorübergehend das Gefühl innerer Unruhe auf, manchmal auf den ganzen Körper ausgedehnt, meistens aber auf die Beine und Füße beschränkt. Die erste Zeit nach Absetzen der Medikamente wurde von den Versuchspersonen verschiedentlich in euphorischer Stimmung verbracht,

Eine weitere Erprobung eines NEUROLEPTICUMS am Gesunden wurde von K. MAYER mit einem neueren Phenothiazinderivat, dem Thioridazin, vorgenommen. Hier wurden 5 Probanden 350 mg Thioridazin in zwei Tagen verabreicht. Die Beobachtung der Versuchspersonen erstreckte sich über drei Tage. Bei einem Gefühl von angenehmer Mattigkeit und Ausgeglichenheit blieb das geistige Interesse erhalten. Konzentrationsvermögen und die Fähigkeit zu Tätigkeiten, die eine anhaltende geistige Durchdringung erfordern, waren herabgesetzt. Doch war gleichzeitig eine leichte Steigerung der geistigen Wendigkeit und Beweglichkeit zu beobachten. Eine Art persönlichkeitspezifischer Wirkung wird vom Untersucher geschildert: Unruhige, gespannte und affektilabile Versuchspersonen erschienen ausgeglichener, verhaltener. Gehemmte Versuchspersonen dagegen erschienen wesentlich aktiver als vorher, fast enthemmt. Es lag also keine allgemeine Antriebsminderung vor, sondern, wie der Untersucher sagt, eine selektive Wirkung auf die Affektivität vor. MAYER macht in diesem Zusammenhang auf die tierexperimentellen Untersuchungen von TAESCHLER, CERLETTI und FANCHAMPS aufmerksam. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich an Mäusen auch ein gewisser selektiver Charakter der erzielten Dämpfungseffekte. Bei derselben Maus wurden unzumutbare Reaktionen stärker unterdrückt als für Selbsterhaltung dienliche Aktivität. Bei experimentell erzeugter Furcht vor Schmerz wurde die Fluchtreaktion nicht gehemmt, vegetative Begleiterscheinungen einer Furcht- und Schreckreaktion wie Tachycardie und gastrointestinale Erscheinungen aber wurden weitgehend gemindert. Außerdem wurden durch Ampheta-

min hervorgerufene Erregungszustände bei den Mäusen stärker gedämpft als Phasen erhöhter Aktivität, die als reine Instinkthandlungen aufzufassen waren. Im Vergleich zum CHLORPROMAZIN war THIORIDAZIN weniger vegetativ, sedativ und viel geringer kataleptisch wirksam. Angesichts der Tatsache, daß die psychopathologischen Untersuchungen am Gesunden, der unter Phenothiazinwirkung steht, nur vereinzelt vorliegen, erschien uns ein Selbstversuch mit einem NEUROLEPTICUM angebracht. Die Ergebnisse der Untersuchungen von K. MAYER, die sich doch deutlich von denen der Chlorpromazinselbstversuche unterscheiden, und der bei der klinischen Anwendung beobachtete geringere Sedationseffekt zusammen mit der Minderung der extrapyramidalen und vegetativ-diencephalen Nebenerscheinungen^{16,17,18,19} veranlaßten uns, für den Selbstversuch Thioridazin als das zu verabreichende Pharmakon zu wählen.

Selbstversuch.

Es wurde angestrebt, die Versuchsperson während der zehntägigen Medikation mit Thioridazin möglichst in ihrer natürlichen Umgebung zu belassen. Die Auswirkungen des Medikamentes sollten an der veränderten Verhaltensweise in der Auseinandersetzung mit der normalen Umwelt beobachtet werden. Mit Bedacht wurde die künstlich-experimentelle Situation einer Testuntersuchung vermieden. Versuchsperson war ich selbst. Während der ganzen Versuchsdauer - es war in den Weihnachtsferien - befand ich mich in der Wohnung meiner Eltern. Meine Umgebung bat ich vor Versuchsbeginn, darauf zu achten, daß ich das Medikament im Laufe des Versuchs regelmäßig einnahm. Außerdem war verabredet, daß man mich intensiver beobachtete, sollten die im Verlaufe des Versuchs von mir gemachten Notizen spärlicher werden. Das Medikament wurde in Dragees zu 25 mg eingenommen. Die Tagesdosis betrug während der ersten 5 Tage 150 mg, in der zweiten Versuchshälfte 200 mg. Während des ganzen Versuches nahm ich keinen Alkohol und kein anderes Medikament zu mir. Die Annahme, daß die von mir vorgenommene Niederschrift meiner Eindrücke unter der Wirkung des Medikamentes spärlicher würden, erwies sich als richtig. Vom 7. Tag des Versuches an, also nach der Einnahme der zweiten 200 mg Tagesdosis, wurden die Eintra-

gungen unzureichend. Ich stütze mich für diese Zeit auf die Berichte der Umgebung und auf das von mir gleich nach Beendigung des Versuches Niedergeschriebene. Während des ganzen Versuches bemerkte ich eine unangenehme Trockenheit der Nasen- und Mundschleimhaut. Daneben bestand Schlappeheit und Abgeschlagenheit wie nach einer größeren körperlichen Anstrengung. Außerdem waren hin und wieder Anzeichen für eine geringe orthostatische Labilität vorhanden; Beim plötzlichen Aufrichten nach längerem Liegen trat leichtes Schwindelgefühl auf.

Vom ersten bis zum letzten Versuchstage - während der beiden ersten Tage und in der zweiten Versuchshälfte allerdings am stärksten - zeigte sich eine besondere Neigung, am Tage halbe Stunden bis Stunden zu schlafen. Vor dem Einschlafen hatte ich nie das Gefühl, von Müdigkeit überwältigt zu werden. Der Schlaf war traumlos. Nach kurzen Schlafphasen erwachte ich immer wieder von selbst. Es war aber auch ohne weiteres möglich, daß ich, aus einem derartigen Schlaf erweckt, dem Weckenden Rede und Antwort stand, ohne besonders verschlafen zu wirken. Es fehlte die Unfähigkeit des Erweckten, sich in den ersten Augenblicken nach Beendigung eines tiefen Schlafes zurechtzufinden.

Während ich an den beiden ersten Versuchstagen sehr viel schlief, konnte ich in den nächsten Tagen die schon vorher begonnene belletristische Lektüre fortsetzen und ohne auffallende längere Stockungen lesen. Später aber, in der zweiten Versuchshälfte, wurde der Fluß des Lesens immer wieder durch einen eigenartigen Zustand des "bloßen auf die Zeilen Starrens" unterbrochen. Das Lesen selbst war nicht gestört. Unversehens, ohne besonderen Übergang, geriet ich in diesen Zustand des bloßen Hinstarrens. Diese Unfähigkeit, kontinuierlich über eine längere Strecke und dabei konzentriert zu lesen, trat also erst deutlich nach Erhöhung der Tagesdosis auf. Wurde ich plötzlich und unvermittelt danach gefragt, so war ich sehr oft nicht mit dem gerade Gelesenen vertraut. Las ich aber, nachdem mir bedeutet worden war, daß ich später über das Gelesene zu berichten hätte, so war ich in der ersten Versuchshälfte gut in der Lage, wiederzugeben. Auch in der zweiten Versuchshälfte war ich fähig, kleinere Absätze zu lesen und dann vom Inhalt zu berichten, jedoch mußte ich bestimmt und energisch dazu aufgefordert und auch beim Lesen selbst zuweilen ermahnt werden, zu lesen und nicht auf die Zeilen zu starren. Dazu ist zu bemerken, daß ich mich niemals über die wiederholten Ermahnungen oder Aufforderungen ärgerte. Das, obwohl ich zu Hause innerhalb der Familie doch recht reizbar sein kann. Entsprechendes kann von einem Schachspiel, was

am sechsten Versuchstag, also bei einer Tagesdosis von 200 mg stattfand, berichtet werden. Nach schon schleppendem Beginn kam es bald zu einem dem Fortgang des Spieles nicht besonders dienlichen Verhalten: Ich hörte mitten in den nötigen Überlegungen für meinen Zug mit dem Nachdenken und Kombinieren auf, ohne daß ich es selbst gleich bemerkte. Ich ließ mich nicht etwa wie ein Übermüdeten ablenken, sondern mußte irgendwann meinen Gedankengang abgebrochen haben. Der Übergang aus der mit bewußter Überlegung erfüllten Zeit in diesen Zustand des gar nicht-Denkens war offensichtlich langsam, allmählich und nicht abrupt. So ist es nur zu verstehen, daß mir immer erst das Ermahnen und Erinnern meines Partners zu Bewußtsein führte, daß ich "woanders" gewesen sein mußte. Was ich gedacht oder womit ich mich beschäftigt hatte, konnte ich nie sagen oder rekonstruieren, so daß also ein Zeitraum entstanden war, der leer war, mit nichts "von mir" erfüllt war, ohne daß ich geschlafen hätte. Ich wurde von meinem Partner immer wieder darauf aufmerksam gemacht, daß ich am Zug war. Das Spiel floß langsam und zäh dahin und wurde vom Partner schließlich abgebrochen, ohne daß ich das besonders bedauerte. Der Vorschlag zu spielen, stammte bezeichnender Weise auch nicht von mir, sondern vom Partner.

Am 7. Versuchstag sah ich mir einen Film an, ein Kriminalstück mit spannendem Inhalt. Ich entdeckte mich mehrmals dabei, daß ich zwar die Augen offen hatte und zur Leinwand hinsah, der Handlung aber nicht gefolgt war. Im Film wurde bei einem Autounfall einer der Akteure verletzt. Man sah den Verletzten aber nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Unfall, sondern gleich nach dem Unfall wechselte die Szene. Erst später trat der Verletzte wieder in Erscheinung. Bei der Rekonstruktion der Fabel des Filmes brachte ich aber den Verletzten nicht mehr mit dem gezeigten Unfall in Zusammenhang und hatte so Schwierigkeiten bei der Wiedergabe des Filminhaltes. Ob mir die Herkunft des Verletzten schon bei seinem Erscheinen auf der Leinwand und nicht erst später auf dem Heimweg in der Erinnerung unerklärlich war, kann ich nicht sagen. Sollte ich gleich beim Ansehen des Filmes Schwierigkeiten gehabt haben, so war ich davon anscheinend nicht sonderlich berührt. Mein Partner wurde nicht von mir um Aufklärung über unerklärliche Geschehnisse auf der Leinwand gebeten.

Zum Lesen hatte ich, je länger der Versuch andauerte, immer weniger Lust. Ich verbrachte meine Zeit nur selten mit den sonst in den Ferien von mir sehr geschätzten Spaziergängen, sondern saß im Zimmer und hörte anderen Familienmitgliedern bei der Unterhaltung zu. Dann und

wann machte ich mir allerdings Notizen über den Fortgang des Versuches und versuchte die Wirkung des Medikamentes an mir zu studieren. In der zweiten Versuchshälfte machte ich dann überhaupt keine Spaziergänge mehr, achtete nur noch ganz wenig auf meine Umgebung und war am Ausgang des Versuches eigentlich nicht mehr interessiert, machte infolgedessen keine Notizen mehr. Nur einige Male, als mir beim Einnehmen der Tabletten meine Situation wieder klar vor Augen kam, hatte ich Bedenken wegen meines Desinteresses und meinte, daß durch dieses Verhalten der Versuch vielleicht nicht richtig ausgewertet werden könne. Doch solche Überlegungen stellte ich nur für Augenblicke an, bald hatte ich meine Sorgen vergessen.

Meistens lag ich auf dem Sofa, wenig von dem, was um mich herum vorging, registrierend. Mir angebotene Lektüre nahm ich entgegen, legte die Bücher aber bald wieder beiseite, um, falls ich nicht angesprochen wurde, weiter vor mich hinzudösen. Dabei ging ich nicht etwa bewußt irgendwelchen Gedanken nach, wie das jemand tut, wenn er Muße hat und einmal keine Lust zu einer bestimmten Beschäftigung verspürt. Nur durch Vorgänge im selben Raum, die aus dem Rahmen des üblichen herausfielen wie zum Beispiel ein in großer Lautstärke geführtes Gespräch, wurde meine Gedanken­tätigkeit vorübergehend angeregt. In die Unterhaltung selbst schaltete ich mich nur ein, wenn ich direkt angesprochen wurde. Ich antwortete recht zögernd und begnügte mich mit einer kurzen Entgegnung auf das Gesagte oder Gefragte, um dann wieder in diesen Zustand zu verfallen, in dem ich weder dachte noch sonst etwas tat. Nur selten konnte ich die Frage, womit ich mich gerade beschäftige, beantworten, ohne daß mir das peinlich gewesen wäre. Vorschläge oder Aufforderungen zu einer mir vor dem Versuch angenehmen Beschäftigung registrierte ich ohne großen Affekt, ohne Beifall oder freudige Zustimmung, lehnte jedoch nie ab. Die Art, in der ich dann an irgendeiner gemeinsamen Beschäftigung teilnahm, wird durch das oben geschilderte Schachspiel am besten charakterisiert. Streitigkeiten innerhalb der Familie beobachtete ich mit geringer Emotion und hatte nie das Bedürfnis, Partei zu ergreifen, was sonst nicht meiner Art entspricht.

An den mir erzählten Witzen konnte ich mich schon erheitern, lachte auch laut darüber, brachte es aber nie dazu, selbst einen Scherz zu machen oder nur länger belustigt zu sein, nachdem der Witz erzählt worden war. Ich bot dem Partner also keinen adäquaten Widerhall. Einen guten Freund, den ich nach einem Jahr zum ersten Mal wiedersah, empfing ich freundlich, aber recht gleichgültig. Ich versäumte, ihm meinen Zustand zu erklären, um

mein sicher auffälliges Verhalten zu entschuldigen, fand es also gar nicht wichtig, ihm von meinem **Selbstversuch** zu erzählen.

Ich kann nicht sagen, daß ich während des Versuches weniger als vorher gegessen hätte, doch wurde ich meistens zur Teilnahme an den Mahlzeiten aufgefordert. Oft blieb ich allein im Zimmer, mit nichts beschäftigt, nachdem alle anderen schon zum Essen gegangen waren und mußte extra herbeigeholt werden. Besonders appetitanregende Speisen, wie sie zu Weihnachten auf den Tisch kommen, nahm ich zwar als wohlschmeckend zur Kenntnis, doch freute ich mich nicht darauf, selbst wenn man sich ringsherum, wie das bei Festmählern so üblich ist, durch die Speisen preisende Reden in heftigste Vorfreude versetzte. Man könnte meinen, daß ich mich in diesem Zustand gelangweilt oder bedrückt gefühlt hätte. Ich empfand jedoch meine Situation in keiner Weise unangenehm, hatte nichts zu bedauern, aber auch nichts, was ich als angenehm hätte bezeichnen können. Es war nicht so, daß ich das Ende des Versuches mit Ungeduld erwartet hätte.

Am ersten Tage nach abgeschlossenem Versuch, die Einnahme der letzten 50 mg Dosis lag also eine Nacht zurück, war nur noch auffällig wenig vom vorhergehenden Zustand zu beobachten. Nachdem ich bis in den Vormittag hinein geschlafen hatte, war ich am Nachmittag von normaler Aktivität und beschäftigte mich mit der Auswertung des Versuches. Für eine euphorische Stimmungslage bestand kein Anhalt. Mein Zustand nach Beendigung des Versuches war also völlig unbeeinträchtigt.

Besprechung des Selbstversuches.

Die während der zehn Versuchstage zu beobachtende Trockenheit der Schleimhäute und die Abgeschlagenheit sind Erscheinungen, die in der Literatur immer wieder beschrieben werden.

Mein Zustand in der zweiten Versuchshälfte war durch eine deutliche Antriebsminderung gekennzeichnet. Es fehlte aber nicht nur an der Initiative, am spontanen Beginnen, auch der Ablauf einer schon begonnenen Handlung oder eines Gedankenganges konnte zum Stillstand kommen, wenn nicht durch die Umgebung nachgeholfen wurde. Die geistige Leistung

selbst war bei entsprechender Ermunterung nicht beeinträchtigt. So bestand kein Konzentrationsunvermögen bei genügender Aufforderung zur Anstrengung. Doch kam es zum Versagen, wenn ich dem eigenen Antrieb überlassen wurde. Sicher aber sind beobachtete Fehlleistungen zum Teil auch durch die völlige Gleichgültigkeit, durch diesen Zustand von Wurstigkeit, in dem ich mich befand, herbeigeführt worden: Mein eigenes Versagen berührte mich in keiner Weise, wurde auch nicht als peinlich empfunden, wenn mir deswegen von anderen Vorhaltungen gemacht wurden. Es gab keine Selbstkritik, die spontan war, noch konnten selbstkritische Gedanken durch provozierende Bemerkungen der Umgebung aufkommen. So fehlte das entscheidende Korrekturprinzip für alle meine Handlungen oder Leistungen während des Versuches. Sicher aber war es nur meinem Mangel an Aktivität zuzuschreiben, daß es bei diesem völligen Fehlen von Kritik der eigenen Person und ihren Handlungen gegenüber nicht zu mehr Schwierigkeiten mit der Umgebung kam. Hier wirkte sich die Antriebsminderung konfliktvermindernd aus.

Die jeweiligen Situationen, während der es infolge meiner Gleichgültigkeit und Apathie zur Unterlassung von Handlungen, Äußerungen und Erklärungen kam, die von der Umgebung als etwas Selbstverständliches erwartet wurden, gaben allerdings doch Anlaß zu Konflikten und Differenzen; Ich hielt es nicht für notwendig, den besuchenden Freund über die Ursache meines sicher vom normalen erheblich differierenden Verhaltens aufzuklären und löste so durch meine ungewöhnliche Art, dem Freund gegenüberzutreten, Befremden aus, ohne daß ich das irgendwie bedauerte. Auch war ich nicht davon beeindruckt, daß meine mangelnde Teilnahme am Familienleben von den Verwandten verwundert registriert wurde.

Ein Teil der Indifferenz war auch das stark gesunkene Interesse an den Ergebnissen des Selbstversuches. Während der zweiten Versuchshälfte konnte von einer ausgesprochenen Selbstbeobachtung nicht mehr die Rede sein. Zusammen mit der Antriebsarmut und der eben beschriebenen Gleichgültigkeit kam es auch zu einer Verminderung der Gedankentätigkeit. Das bewußte Nachdenken in den Augenblicken, während der ich nicht beschäftigt war, fehlte und konnte auch nicht durch Ereignisse in der Umgebung induziert werden. Ich befand mich sehr häufig in einem eigenartigen Zustand, in dem ich ohne jeden Gedanken war, was ich natürlich immer nur rückblickend feststellen konnte. So zum Beispiel, wenn ich durch einen Verwandten veranlaßt wurde, mir selbst Rechenschaft über meine Gedanken in gerade verflossener Zeit zu geben.

Die oben beschriebenen, über den ganzen Tag verteilten Schlafpausen waren meistens kurz und es bestand nur geringe Schlaftiefe, wenn man das aus dem mühelosen Übergang vom Schlaf- zum Wachzustand entnehmen kann. Der Schlaf war traumlos und nicht von einem Kampf gegen die Müdigkeit eingeleitet. Wie schon oben erwähnt, kam es nicht zu den von anderen Untersuchern beschriebenen eigenartigen, mit unpersönlichen, mechanisch-maschinellen Inhalten erfüllten Traumzuständen.

Grundsätzlich entsprechen die Ergebnisse meines Selbstversuches den Erfahrungen, die andere Untersucher mit den Phenothiazinen gemacht haben. Allerdings kam es bei mir nicht zu den häufig beobachteten Unruhezuständen, die gewöhnlich zu Beginn der Medikation auftraten. Auch fehlte die mittelüberdauernde Wirkung im Sinne einer euphorischen Nachschwankung. Beim Absetzen von Thioridazin folgte einem längeren Schlaf ein Zustand, der sich durch nichts vom Normalzustand unterschied.

Nicht beschrieben werden die in meinem Selbstversuch so häufigen Zustände des "ohne-jeden-Gedanken-Seins" bei völliger Wachheit.

Anders als bei K. MAYER war in der zweiten Versuchshälfte die oben geschilderte Antriebsminderung zu beobachten, doch wurde im Tübinger Selbstversuch Thioridazin nur über zwei Tage gegeben, während bei mir die Auswirkungen des Medikamentes vom 6. Tage an bei einer 25 mg höheren Dosierung als bei K. MAYER deutlich zu beobachten waren.

K. MAYER berichtet aber auch vom schlechten Bewältigen von Aufgaben, "deren Lösung konzentrierte Zuwendung und anhaltende gedankliche Durchdringung erforderte". Dieser Beobachtung entsprachen ganz meine Leistungen beim Schachspiel. Aber auch die zum Lesen notwendige Konzentration aufzubringen, war ich nicht für längere Zeit imstande. Die von MAYER beobachtete Verbesserung der geistigen Leistung im Amtshauer-Intelligenz-Struktur-Test kann ich mit meiner Selbstbeobachtung nicht bestätigen. Doch ist es möglich, daß ich in meinem Zustand völliger Gleichgültigkeit, frei von hemmenden Überlegungen, Anforderungen mehr spielerischer Art gut hätte gerecht werden können, wenn ich nur kurz in Anspruch genommen und die Leistung mit Nachdruck von mir verlangt worden wäre.

Beobachtung und Exploration von Patienten, die mit Thioridazin behandelt wurden.

Nach den Erfahrungen des Selbstversuches und den Berichten in der Literatur lag es nahe, Patienten, die mit Thioridazin behandelt wurden, zu beobachten und zu befragen. Im Folgenden wird über die Ergebnisse einer derartigen Untersuchung berichtet werden.

Es wurden fast ausschließlich depressive Patienten beobachtet. Die Gesamtzahl der Patienten betrug 57. Die Beobachtung erstreckte sich bei den meisten Patienten, von einigen Ausnahmen abgesehen, über mehr als drei Wochen. Ich besuchte die Patienten zwei- bis dreimal wöchentlich und ergänzte meine Eindrücke durch Mitteilungen von den Stationsärzten. Die Dosierung lag bei fast allen Patienten nicht unter 200 und nicht über 700mg täglich, im Durchschnitt wurden 350 mg täglich gegeben. Eine Ausnahme machte eine Gruppe von Patienten, die mit organischen Erkrankungen auf neurologischen Stationen lagen und bei denen neben der Grundkrankheit depressive Verstimmungen aufgetreten waren. Bei diesen Patienten lag die Dosierung zwischen 100 und 200 mg täglich.

Bei der Besprechung der Untersuchungsergebnisse erscheint es angebracht, zunächst nicht auf die Wirkung von Thioridazin auf die psychotische Symptomatik einzugehen, sondern von Explorationsergebnissen zu berichten, die nicht in Zusammenhang mit der Symptomatik einer bestimmten Art der Depression stehen und deswegen am ehesten mit den Ergebnissen des Selbstversuches übereinstimmen können. Bei den meisten Patienten trat bald nach der Medikation eine ausgeprägte Müdigkeit auf, die in den ersten beiden Tagen nach Therapiebeginn alle anderen Effekte der Thioridazingabe überdeckte. Die Patienten verbrachten den größten Teil des Tages schlafend. Erst nach dieser initialen Schlafphase, die schon von anderen Phentiazinpräparaten bekannt ist, traten die schon bei der Besprechung des Selbstversuches geschilderten und über den ganzen Tag verstreuten Schlafpausen auf. Die Patienten waren während des Schlafes jederzeit weckbar. Bei der Befragung wurde erklärt, daß das Medikament "müde" mache. Bei genauerer Exploration zeigte sich aber, daß bei keinem Patienten vor dem Einschlafen das Gefühl einer ihn überwältigenden Müdigkeit bestanden hatte. Intelligente Patienten sprachen auch nicht von "Müdigkeit", sondern schilderten eine allgemeine Abgeschlagenheit verbunden mit leichtem Schwindel beim raschen Wechsel von der Horizontalen in die Verticale. Es ist möglich, daß diese Patienten, wenn sie von Müdigkeit sprachen, dieses Gefühl körperlicher Schlaptheit meinten und nicht Müdigkeit im Sinne

eines Schlafzwanges. Sicher aber ist, daß bei den Patienten ein noch später zu besprechendes Desinteresse gegenüber der Umgebung, eine allgemeine Lustlosigkeit und eine deutlich verminderte Gedankentätigkeit schlafvorbereitend und schlafbegünstigend wirkten. Etwas überspitzt: Die Patienten schliefen nicht über dem Buch ein, weil sie müde waren, sondern weil sie nicht darin lasen.

Auffällig war der mangelnde Beschäftigungsdrang. Viele der Patienten verbrachten den Tag sitzend oder liegend, ohne daß sie sich auf irgendeine Art dabei die Zeit verkürzten. Diese Beobachtung hat auch dann Gültigkeit, wenn man daran denkt, daß mangelnde Aktivität sicher zur Symptomatik einer Depression gehört, da die Mehrzahl der Patienten erst nach der Medikation ein derartiges Verhalten an den Tag legten. Außerdem standen die Patienten dieser Änderung der Verhaltensweise durchaus neutral gegenüber. Eine im Gefolge der Depression aufgetretene Abweichung vom üblichen Verhalten wäre doch von den Patienten sicher als unangenehm und krankhaft empfunden und nicht in dieser Gleichgültigkeit registriert worden. Diese Passivität ist nicht nur dadurch erklärt, daß Tätigkeiten, die eine gewisse Leistung für längere Zeit erforderten (z.B. das Lesen oder das Skatspielen der Männer) erschwert waren, wie später noch zu berichten sein wird, sondern es fehlte der Wunsch, sich auf irgendeine Art die Zeit zu vertreiben. Dabei wurde keine Langeweile empfunden. Die Patienten lagen im Bett, "dachten eigentlich an nichts", waren mit ihrem Zustand zwar nicht zufrieden, beklagten sich aber auch nicht darüber. Daraus läßt sich ersehen, daß die meisten Patienten in einer eigenartigen Weise eine mehr oder weniger deutliche Einschränkung der Kritik gegenüber der eigenen Situation erfuhren. Doch erstreckte sich diese Gleichgültigkeit auch auf Bereiche der Umgebung. Das Lärmen anderer Mitpatienten, durch Psychotische verursachte Unruhe, wurden zwar wahrgenommen, doch nicht kommentiert. In extremen Fällen steigerte sich dieses Verhalten bei Patienten, die vor der Medikation eigentlich unauffällig waren, zu einer deutlichen Ungeselligkeit. Die Patienten kümmerten sich nicht um ihre Mitpatienten und waren nicht bestrebt, mit ihnen Verbindung aufzunehmen.

Beobachtete man die Patienten am Besuchstag, so waren selten Regungen an ihnen zu beobachten, die man im Sinne einer Freudenkundgebung hätte auslegen können. Nichts auffälliges geschah, der Besuch wurde in einer sehr sachlichen Art empfangen. Die besuchenden Verwandten berichteten, daß die Patienten nur ein geringes Interesse an den Geschehnissen daheim zeigten. Differenzierte Patienten erklärten einige Zeit nach Beginn der

Therapie, daß sie durch das Medikament deutlich von den Verwandten, von den häuslichen Ereignissen distanziert worden wären. Wenn man die Patienten auf die Untätigkeit, in der man sie vorfand, aufmerksam machte und nach einer Erklärung dafür fragte, wurde neben dem schon oben erwähnten mangelnden Beschäftigungsdrang von vielen der Befragten als Ursache eine nach Beginn der Medikation von ihnen selbst beobachtete Minderung der Fähigkeit, Leistungen zu vollbringen, die ein gewisses Maß an Konzentration verlangten, angeführt. Vor allem das Lesen wurde als eine Beschäftigung bezeichnet, die auf die Dauer zu große Anforderungen stellte. "Ich behalte ja doch nichts von dem, was ich gerade gelesen habe". "Ich bleibe beim Lesen dauernd hängen, meine Gedanken sind dann irgendwo, nur nicht bei der Geschichte, die ich gerade lese". Das "irgendwo" konnte bei einer Frage nach näherer Erläuterung nicht weiter beschrieben werden. Aber auch die im Tagesraum zuweilen mit anderen Patienten getriebenen Gesellschaftsspiele stellten an die mit Thioridazin Behandelten zu große Anforderungen, falls sie sich schon einmal aufgegriffen hatten, teilzunehmen. So berichtet ein Patient, der vor der Behandlung sehr gern Skat spielte, daß er die Lust daran verloren habe, da er zu zerstreut sei. Nie wisse er, welche Karten ausgespielt wären und einmal habe er sogar mitten im Spiel nicht mehr gewußt, "welche Farbe am Spiel sei"

Anders als im Selbstversuch waren unter den Patienten zwei, die einige Tage nach Beginn der Medikation besondere Traumerlebnisse hatten, von denen sie spontan berichteten. Sie beschrieben seltsame, bedrohliche, maschinenartige Gebilde, die sich im Traum gezeigt hätten. Dabei sei auffällig gewesen, daß in den Träumen nur ganz selten Menschen auftraten. Diese seltsamen, Angst einflößenden Apparate hätten das ganze Traumerlebnis beherrscht. Die Patienten hatten dergleichen noch nie zuvor im Traum erlebt.

Geht man nun auf das Therapieergebnis, auf die Auswirkung auf die Psychose selbst ein, so ergeben sich bei den einzelnen Arten von Depressionen Unterschiede, die nach dem vorher Berichteten eigentlich nicht überraschen.

Wenn ich bemüht war, Depressionssymptomatik und Thioridazinwirkung zu trennen, so ist das sicher nach obiger Beschreibung der Wirkung des Medikamentes am schwierigsten bei der stillen, gehemmten Depression, denn die Symptomatik dieser Psychose ähnelt in gewisser Hinsicht jenem Zustand, der künstlich mit Thioridazinbehandlung erreicht werden kann. Ähneln sich aber Therapieeffekt und Krankheitssymptom so, dann ist in

diesem Fall sicher nicht viel von der Thioridazinbehandlung zu erwarten. Der geringste Therapieerfolg war auch tatsächlich bei Patienten mit Depressionen dieser Art zu finden. Bei einigen Patienten kam es sogar zur Verschlechterung des Zustandes. Die Patienten wurden noch stiller, wirkten in mehreren Fällen sogar stuporös. Doch kann man die Wirkung sicherlich nicht mit einer einfachen Addition von Therapieeffekt und Depressionssymptomatik erklären. Man würde sich der Möglichkeit einer Erklärung für die wenigen, aber doch offensichtlichen Erfolge mit Thioridazin bei der Behandlung auch der gehemmten Depression berauben. So ist also nicht nur eine Beeinflussung der Symptomatik durch die Phenothiazineigenwirkung nach der Gabe von Thioridazin möglich, sondern es kann unabhängig davon zu einem direkten Effekt auf die Psychose, zu einer "nosotropen" Wirkung kommen. Wie diese zustande kommt, muß offen bleiben, sie wird durch die Bezeichnung thymoleptischer Effekt lediglich beschrieben. Es ist aber bekannt, daß alle Neuroleptica, schließlich alle Psychopharmaka, in unterschiedlichem Ausmaß gelegentlich einmal einen thymoleptischen Effekt zeigen können. Daß in unserem Fall die heilende Wirkung in so wenigen Fällen zu beobachten war, wird wohl daran liegen, daß die Symptomatik, hier Antriebsmangel und Gedankenarmut, durch Thioridazin verstärkt wird. Diese Vermutung findet ihre Unterstützung in der Tatsache, daß der Therapieerfolg bei der Behandlung hypochondrischer und agitierter Depressionen und den Depressionen, bei denen depressiver Wahn mit Selbstvorwürfen und Beeinträchtigungsideen im Vordergrund steht, am günstigsten war. Hier kann die Thioridazineigenwirkung die Depressionssymptomatik nicht verstärken. Bei Patienten mit massiven Selbstvorwürfen und Verarmungsideen blieb unter Thioridazin zwar zunächst das Schuldgefühl oder der Gedanke an die vermeintliche wirtschaftliche Auswegslosigkeit weiter bestehen, wurde nicht korrigiert, doch berichteten die Patienten distanzierter, gleichgültiger von ihren Sorgen. So wie ich im Selbstversuch die eigene Situation vernachlässigte, wurstig wurde, so grübelten die Patienten seltener, trugen spontan nur wenig Klagen vor, kamen nur noch bei eindringlicher Exploration auf ihre Sorgen zu sprechen. Die Kranken wurden nicht getrieben, immer wieder an die eigene Not zu denken, sondern befanden sich oft in dem im Selbstversuch beobachteten Zustand von "Gedankenlosigkeit". Diese Veränderung des eigenen Zustandes wurde von den Patienten als Erleichterung betrachtet, doch klang die Psychose, nachdem dies erreicht worden war, nicht sofort ab. Der depressive Wahn wurde nur selten völlig korrigiert, keine plötzliche Änderung der Gemütslage war zu beobachten. Erst nach zwei- bis dreiwöchentlichem Verharren in dieser künstlichen Apathie und Distanzie-

nung von den psychotischen Inhalten kam es zu einer wirklichen.Besserung.

Zur Illustration dieser Ausführungen mögen einige Krankheitsverläufe dienen, die zur Gruppe der Depressionen mit "reicher Symptomatik" zu rechnen sind.

Herr W.K., ein 56jähriger Patient, hatte in den Wochen vor der Aufnahme wegen einer schon länger bestehenden chronischen Polyarthrits einen ordnungsgemäßen und von ärztlicher Seite unterstützten Rentenantrag gestellt. Seiner Familie wurde er dadurch auffällig, daß er sich plötzlich bezichtigte, bei der Formulierung seines Antrages falsche Angaben gemacht zu haben. Der Patient verbrachte den Tag grübelnd, sich dauernd die vermeintlichen schweren Betrügereien vorwerfend. Er war völlig unempfindlich für Versuche der Ehefrau und seiner Freunde, ihn von der Unsinnigkeit seiner Gedanken zu überzeugen. Bald stellten sich Schlafstörungen ein, der Patient nahm nicht mehr an den Familienmahlzeiten teil, sprach davon, daß Leute seines Schlages das Leben nicht mehr verdienten. Meinte, daß die Gefängnisstrafe, mit der er sicher zu rechnen habe, für seine Verfehlungen zu mild sei. In diesem Zustand wurde er von seiner Frau in die Klinik gebracht.

Beim ersten Besuch, der vor Behandlungsbeginn stattfand, stand der Patient abseits von den anderen Mitpatienten. Er wirkte unsicher und zögernd bei der Begrüßung, die Exploration war zunächst sehr schwierig, da der Patient sich lediglich in allgemein gehaltenen Selbstbeschuldigungen erging. Erst nach längerem Befragen konnte ich von den "Verfehlungen" erfahren, die sich der Patient zum Vorwurf machte. Der Versuch, den Patienten zur Korrektur seiner Vorstellungen zu bringen, mißlang.

Der Patient wurde dann mit 400 mg Thioridazin täglich behandelt. Als erster Effekt der Thioridazinmedikation war ein merklicher Rückgang der Schlafstörungen zu beobachten, der Appetit blieb zunächst weiter schlecht. Vier Tage nach Behandlungsbeginn machte der Patient immer noch einen gespannten Eindruck, doch kam es nicht mehr zu spontanen Selbstbeschuldigungen, der ganze Komplex seiner vermeintlichen Schuld wurde vom Patienten in einer relativ sachlichen Art erörtert. Doch widersetzte er sich weiter der Kritik, irgendwelchen Zweifeln an seiner Schuld. Allerdings war der Widerstand nicht sehr energisch. Statt längerer Jammertiraden folgte jetzt auf die Frage, ob er denn wirklich an seine Schuld glaube, ein resigniertes Achselzucken des Patienten. Zum ersten Mal gelang es, den Patienten während der Unterhaltung von seinem Schuldkomplex zu lösen und mit ihm, wenn auch nur für kürzere Zeit, über alltägliche Themen zu

sprechen. Doch war die Unterhaltung dadurch erschwert, daß der Patient sehr leicht ermüdete. Der Patient nahm wieder regelmäßig an den Mahlzeiten teil, doch war er dabei lustlos und nicht an der genaueren Zusammensetzung der Speisen interessiert.

Am 7. Behandlungstag kam der Patient spontan gar nicht mehr auf seine persönliche Not zu sprechen. Als die Rede darauf gebracht wurde, meinte er nebenbei, daß das sicherlich eine "sehr böse Sache" sei, daß er nicht wisse, wohin die ganze Entwicklung führe. Mit diesen recht leidenschaftslos vorgetragenen Bemerkungen war für den Patienten alles gesagt, was er zu dem, was einige Tage zuvor für ihn eine Existenzfrage gewesen war, zu sagen hatte. Im übrigen machte der Patient bei der Unterhaltung einen recht abgestumpften Eindruck, wirkte müde und zerstreut. Die Familie, an die er während der letzten Unterhaltung sich voller Trauer erinnerte und für immer verloren glaubte, wurde im Gespräch nur gelegentlich erwähnt: "Ja, ich glaube, am nächsten Besuchstag wird sicherlich jemand von daheim kommen". Der Patient zeigte wenig Interesse, sich auf der Station an leichten Arbeiten zu beteiligen, verbrachte den Tag jetzt nicht mehr in einem Winkel des Tagesraumes stehend, sondern saß mit anderen Patienten zusammen am großen Tisch, wo er jedoch eine wenig aktive Rolle spielte.

Bei den nächsten Besuchen blieb der Zustand des Patienten nahezu unverändert. Der Patient machte sich keine Vorwürfe mehr, doch war er nicht in der Lage, die Vorstellung von dem begangenen Rentenbetrug zu korrigieren, was ihn aber nicht sonderlich berührte.

In der dritten Behandlungswoche kamen dem Patienten zum ersten Male Zweifel auf, als seine "große Schuld" in der Unterhaltung einer heftigen Kritik unterzogen wurde. Am Ende der dritten Behandlungswoche konnte man schließlich von einer Korrektur des depressiven Wahnes sprechen. Doch änderte sich das sonstige Verhalten des Patienten nicht, solange die Thioridazindosierung nicht herabgesetzt wurde. Erst nachdem dies geschehen war, machte sich beim Patienten eine zunehmende Aktivität bemerkbar, die Umgebung wurde, wie er meinte "farbiger" für ihn. Der Wunsch nach Entlassung wurde häufiger geäußert. Der Patient begann, über die Müdigkeit und die Abgeschlagenheit, die er auf das Medikament zurückführte, zu klagen.

In den zwei folgenden Wochen traten keine bedeutenden Änderungen mehr auf. Nach dieser Zeit konnte das Medikament abgesetzt werden. In der folgenden Woche wurde er nach Hause entlassen.

Ähnlich, doch in einigen Punkten differierend, verlief die Krankheit einer anderen Patientin:

Frau F. B., eine 60jährige Hausfrau, war vom Hausarzt in die Klinik eingewiesen worden, nachdem sie dem Ehemann gegenüber suizidale Absichten geäußert hatte. Sie litt seit einigen Wochen an Schlafstörungen, wegen ständiger Appetitlosigkeit war es zu stärkerer Gewichtsabnahme gekommen. Zuletzt konnte sie den Haushalt nicht mehr versorgen und machte sich deswegen heftige Vorwürfe. Sie vernachlässigte den Ehemann und machte sich dabei ein gutes Leben, indem sie dauernd auf dem Sofa herumliege. Doch lägen die ersten Verfehlungen viel weiter zurück; Bald nach der Hochzeit habe sie begonnen, den Ehemann "seelisch zu peinigen", obwohl dieser doch so treu um sie besorgt gewesen wäre. Sie habe einem sehr unordentlichen Haushalt vorgestanden, selbst aber immer dafür gesorgt, daß sie ordentlich und bestens zu essen gehabt habe usw. Frau B. machte bei der Aufnahme einen fast stuporösen Eindruck, reichte bei der Begrüßung nicht die Hand, begann aber bald in jammerndem Tonfall von ihrem schlechten Charakter im oben beschriebenen Sinn zu sprechen und sich als durch und durch verworfene Person zu schildern. Einen Tag nach Behandlungsbeginn - die Patientin bekam 400 mg Thioridazin täglich - trat ein Unruhezustand auf, während dem die Patientin zeitweilig desorientiert war. Sie verließ immer wieder das Bett, rannte ziellos im Tagesraum hin und her, rang dabei die Hände. Dieser Zustand hielt jedoch nur einen Tag an. Es ist möglich, daß es sich hier um einen kurzdauernden Zustand von Dekompensation handelte, wie er während einer Phenothiazinbehandlung bei älteren Patienten unter dem Bilde eines Delirs vorkommen kann.

Am zweiten Behandlungstag traf ich die Patientin äußerlich völlig ruhig wirkend an. Allerdings bestanden noch immer Appetitlosigkeit und Schlafstörung. Frau B. wirkte aber nicht mehr stuporös. Sie machte nur einen müden und abgeschlagenen Eindruck. Der Versuch einer Exploration schien weniger an mangelnder Zuwendung als an der Unfähigkeit, den Fragen des Untersuchers zu folgen, zu scheitern. Statt sich in einen längeren Excurs über das Verschulden ihrem Mann gegenüber zu ergehen, begnügte sich die Patientin beim Erwähnen ihres Mannes mit einem Seufzen, machte ein verzweifelter Gesicht, gähnte aber Sekunden später und ließ sich auf das Kissen zurücksinken.

Am dritten Tag nach Behandlungsbeginn hatte die Patientin erstmals die Nacht über gut geschlafen, was sie aber nur zögernd eingestand, da es ja nicht gerecht sei, wenn sie schlafe und sich erhole, während der Ehemann daheim nicht mehr ein noch aus wisse. Sie beschäftigte sich während der

ganzen Exploration mit dem Schicksal des daheim gebliebenen Ehemannes und war nur vorübergehend von ihrer Besorgnis abzulenken.

Der vierte Behandlungstag brachte dann eine deutliche Änderung des Zustandes der Patientin. Frau B. Sprach jetzt davon, daß es doch beruhigend sei, wenn sich ihr Befinden jetzt bessere. Daß das Mittagessen geschmeckt habe, wurde ohne Zögern berichtet. Trotz mehrerer Versuche war die Patientin nicht dazu zu bringen, ihr relatives Wohlergehen im Gedanken an den "unversorgt" daheim gebliebenen Ehemann besonders frevelhaft zu finden. Der Ehemann wurde zwar bedauert, doch betrachtete die Patientin die stationäre Behandlung als notwendig. Eine gründliche Behandlung führe doch hoffentlich dazu, daß sie und ihr Mann bald wieder zusammen seien. Diese durchaus "undepressive" Art zu argumentieren hinderte die Patientin nicht daran, am Ende der Unterredung festzustellen, daß sie ja doch die wäre, die an allem Schuld sei. Dies wurde so nüchtern festgestellt, daß es dem Untersucher schwer fiel, diese sachliche Aussage mit den heftigen Selbstvorwürfen der letzten Tage in Verbindung zu bringen.

In den nächsten Tagen machte die Patientin bei der Exploration nur noch selten Bemerkungen über ihr "häusliches Versagen", war jedoch nicht ganz in der Lage, den Untersucher zu verstehen, wenn ihr erklärt wurde, daß die Schwierigkeiten im Haushalt und das quälende Schuldgefühl nur Symptome einer Krankheit gewesen seien, die nun bald vorüber sei.

Am Ende der zweiten Behandlungswoche zeigte die Patientin völlige Einsicht in ihren Zustand. Es kam nicht mehr zu Selbstvorwürfen, die Patientin machte jetzt den Eindruck eines Rekonvaleszenten nach längerer körperlicher Erkrankung. Sie wirkte im ganzen sehr gedämpft und bat selbst um die Reduzierung der Thioridazindosis. Die Patientin konnte 14 Tage später entlassen werden.

Ähnlich wie die Patienten der zuletzt besprochenen Krankheitsgruppe reagierten die hypochondrisch Depressiven auf die Thioridazinmedikation. Sie wirkten bald nach Therapiebeginn recht gedämpft, berichteten nicht mehr spontan von ihren körperlichen Mißempfindungen und gaben auf Befragen auch selbst an, daß sie sich viel weniger mit ihrer Krankheit beschäftigen müßten. Angstzustände wurden von einer gewissen Gelassenheit abgelöst. Zwischen diesem Therapieeffekt und einer endgültigen Heilung lagen bei den Patienten, bei denen die Medikation Erfolg hatte, meist mehrere Wochen. Nur in zwei von zehn Fällen kam es nach Beendigung der Therapie zu leichteren Rezidiven, während der vorübergehend erneut

über unangenehme Sensationen körperlicher Art geklagt wurde. Zur Verdeutlichung sei im Folgenden über einen Fall aus dieser Krankheitsgruppe berichtet:

Frau E. M., eine 58jährige Hausfrau, hatte einige Jahre vor der Aufnahme wegen eines Unterleibscarcinoms eine Totaloperation vornehmen lassen müssen. Mehre fachärztliche Nachuntersuchungen ergaben einen einwandfreien Befund und keinen Anhalt für ein Rezidiv. Sie hatte dauernd Sensationen im Operationsbereich, die sie zeitweilig als Kribbeln, zeitweilig als dumpfen Druck beschrieb. Die Patientin ließ sich zunächst durch die Feststellungen der immer wieder konsultierten Ärzte beruhigen, seit einigen Wochen bestand aber die feste Überzeugung, daß die Sensationen im Unterleib durch eine langsam wachsende Krebsgeschwulst verursacht würden. Die Patientin verlor den Appetit, wurde als sie allein war, mehrmals von einer "furchtbaren Angst" überfallen, die "langsam" von unten heraufgestiegen" sei. Sie habe deswegen möglichst vermieden, allein zu sein. In Gesellschaft von Familienmitgliedern und Bekannten sei die Angst nur selten gekommen.

Frau M., die mit 300 mg Thioridazin täglich behandelt wurde, zeigte schon am Tage nach Therapiebeginn ein vom Aufnahmebefund differierendes Zustandsbild. Sie hatte die Nacht gut durchschlafen, während vor Therapiebeginn Schlafstörungen bestanden hatten. Die Patientin war über diesen Fortschritt erfreut und meinte, daß die Sorge und die Angst, die sie in letzter Zeit um ihre Gesundheit gehabt habe, sie nicht mehr so quäle. Sie müsse nun nicht mehr dauernd an das "alte Leiden" denken. Vielleicht hänge das aber auch damit zusammen, daß sie das Medikament so lahm im Kopf gemacht habe. Sie läge dauernd im Bett und könne nichts dabei denken. So ein Zustand sei für sie wirklich angenehm, sie käme so wenigstens einmal zur Ruhe. Davon, daß das Leiden nicht organischer Natur sei, war die Patientin bei der Unterhaltung nicht zu überzeugen. Doch schien ihr die Gewißheit, an einer tödlichen Krankheit zu leiden, in ihrem apathischen Zustand wenig Sorge zu bereiten. Die Exploration am dritten Behandlungstag verlief ähnlich wie die vorhergehende, doch berichtete die Patientin diesmal, daß sie im Augenblick kein Kribbeln und kein Ziehen mehr verspüre. Vielleicht hätten die Tabletten auch den Unterleib betäubt. In der dritten Behandlungswoche äußerte die Patientin zum ersten Mal Zweifel am Vorhandensein einer "Krebsgeschwulst" in ihrem Unterleib. Vielleicht hätten die Ärzte doch recht, die erklärt hätten, daß die Unterleibsbeschwerden von den nach der Operation entstandenen "Verwachsungen" herrührten. Die Stimmungslage der Patientin wurde aber durch diese Zwei-

fel und Unsicherheit nicht verändert. Die aufkommende Hoffnung auf ein Weiterleben wurde mit derselben Indifferenz besprochen, wie vorher von dem vermeintlich tödlichen Leiden geredet wurde. Am Ende der dritten Behandlungswoche wurden nur noch 200 mg Thioridazin täglich gegeben. Trotz der emiedrigten Tagesdosis konnte die Patientin weiter Distanz von ihrer "Erkrankung" gewinnen, was sich nun auf ihr allgemeines Verhalten auswirkte. Sie wurde lebhafter, zeigte mehr Interesse an der Umgebung und begann, in der Küche mitzuarbeiten. Nach vier Behandlungswochen bestanden jetzt weder Schlaf- noch Appetitstörungen. Die Patientin sprach jetzt nicht mehr von einer schon bestehenden Krebsgeschwulst, sondern meinte nur noch, daß sie auch weiter vorsichtig sein und sich überwachen lassen müsse. Die Sensationen im Unterleib waren nicht mehr aufgetreten. Nach einer kürzeren Behandlungszeit, in der sich dieser Zustand stabilisierte, konnte die Patientin zum ersten Mal beurlaubt werden.

Drei Patienten von den neurologischen Stationen mit depressiven Zuständen, die als Reaktion auf einen schwereren Schub einer schon länger bestehenden multiplen Sklerose aufzufassen waren, bei denen also nicht die im Zusammenhang mit dieser Erkrankung beschriebene euphorische Stimmungslage zu beobachten war, gewannen unter Thioridazin, das nur in einer Dosierung bis zu 100 mg täglich gegeben wurde, sehr rasch einen gewissen Abstand von ihrem Leiden und traten ihm erstaunlich gleichgültig gegenüber. Das bei Behandlungsbeginn so häufige Grübeln über die eigene Situation verschwand. Doch konnte in dieser Gruppe eigentlich keine die Medikation überdauernde Wirkung des Medikamentes festgestellt werden. Bald nach dem Absetzen kehrte der alte Zustand zurück.

Auffällig ist, daß die fünf mit Thioridazin behandelten agitierten Depressionen zwar besser als die gehemmten, doch nicht in der nach den Ergebnissen des Selbstversuches zu erwartenden Art auf das Medikament ansprachen. Nur in einem Falle war ein völliger Therapieerfolg zu verzeichnen. Sicher ist hier mit stärker antriebsmindernden Phenothiazinen als es das Thioridazin ist, mehr zu erreichen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die im Selbstversuch deutlich zu erkennende Eigenwirkung des Phenothiazinderivates Thioridazin dem Effekt, den es bei den Patienten hatte, wenn man von dem eigentlichen Therapieergebnis absieht, völlig entsprach. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß bei Kranken und Gesunden zunächst immer die gleiche Wirkung erzielt wird. Die Ausgangslage scheint für die Wirkung des Pharmakon nach unseren Erfahrungen gleichgültig zu sein. Die gesunde Versuchsperson und die Patienten waren in gleicher Weise verändert und beeinflußt.

Neben einer allgemeinen, sich auch in körperlicher Mattigkeit ausdrückende Dämpfung, die über Schläfrigkeit bis zum oberflächlichen Schlaf führte, waren Antriebsminderung und eine bis zur Kritiklosigkeit reichende Indifferenz die am häufigsten nach der Medikation zu beobachtenden Veränderungen. Die Beeinflussung der geistigen Leistungsfähigkeit scheint in ihrem Ausmaß im wesentlichen vom Grade der Antriebsminderung abzuhängen. Doch liegt es nahe, diese Antriebsminderung letztlich als Folgeerscheinung der Indifferenz und Gleichgültigkeit zu betrachten, die Versuchspersonen und Patienten zur Schau trugen: Es bestand kein spontaner Ansporn zur Erfüllung einer geforderten Leistung. Ein persönlicher Mißerfolg konnte die Therapierten nicht sonderlich beeindrucken. Zuwendung zu sich selbst und zur Welt, die unser Handeln und unsere Aktivität so sehr bestimmen, werden in spezifischer, noch näher zu klärender Weise beeinflußt, so daß es unter der Medikation zum Bilde der Gleichgültigkeit mit der daraus resultierenden Antriebsminderung kommt. Bei dieser Betrachtung ist daran zu denken, die im Selbstversuch und zum Teil bei den Patienten beobachteten Zustände, während der es anscheinend zum völligen Sistieren der Gedankentätigkeit, zur "Gedankenlosigkeit" kommt, auch durch eine derartige Änderung des Vermögens der Zuwendung zu sich selbst und zur Welt verursacht zu sehen. Sicher fördern Gleichgültigkeit und Indifferenz nicht die Bereitschaft zur gedanklichen Auseinandersetzung mit uns selbst und der Welt. Nicht nur Handeln und Aktivität, sondern auch das Denken bedarf einer Zuwendung zur Welt oder zu sich selbst, um in Gang zu kommen. Thioridazin unterscheidet sich von den anderen Phenothiazinen durch geringere Sedation, die ja schon dieses Pharmakon für den Selbstversuch empfahl und die sicherlich auch für den Mißerfolg bei der Behandlung der agitierten Depression verantwortlich zu machen ist. Ebenfalls geringer als bei den anderen Phenothiazinen war die Minderung des körperlichen Wohlbefindens. Bei der Auswahl der mit dem Medikament zu behandelnden

Psychosen empfiehlt es sich, Eigenwirkung des Pharmakons und Symptomatik der Psychose aufeinander abzustimmen. Auch hier ist das von FREYHAN für die Therapie mit Psychopharmaka verwendete Prinzip des "target symptom" angebracht. Die Wirkung des Präparates erscheint vorwiegend über eine Beeinflussung der Symptomatik der Psychose zu erfolgen. Innerer Not folgt Gleichmut, man gewinnt Distanz von der eventuell beunruhigenden Umwelt und den hypochondrischen Befürchtungen. Die eigene Situation wird weiter unter einem krankhaftem Aspekt gesehen, doch verliert sie ihre zentrale Stellung in der Gedankenwelt des Patienten und wird in die Peripherie verschoben. Er weiß noch, daß es so ist, aber es bewegt ihn nicht mehr in gleicher Weise. So wird das Abklingen der Psychose gefördert. Wo keine Psychose vorlag ist nach Beendigung der Medikation der Ausgangszustand bald wieder erreicht. Das zeigt sich im Selbstversuch und bei der Behandlung der Patienten mit körperlichen Erkrankungen. Eine zusätzliche, gleichsam direkte Beeinflussung der Psychose im Sinne einer "nosotropen" Wirkung ist jedoch sehr wahrscheinlich. Dafür sprechen die Beobachtungen bei der symptomarmen gehemmten Depression.

Literaturverzeichnis.

1. DELAY, DENIKER, HARL. Ann. M  d.psych. 110 : 112, 1957.
Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une
phenothiazine l'action centrale elective.
2. HOFF. Zeitschrift f.   rztl.Fortbildung, 51 : 345, 1961.
Medikamentöse Beeinflussung der Seele in Klinik
und Praxis.
3. KALINOWSKY und HOCH, 1961. GRUNE und STRATTON, New
York.
Somatic Treatment in Psychiatry.
4. DELAY und DENIKER. Masson et Cie, Paris. 1961.
Méthodes chimioth  rapieques en Psychiatrie, les
nouveaux médicaments psychotropes.
5. Priv.Do. Dr.R. DEGKWITZ. Antrittsvorlesung Frankfurt a.M.
6. FREYHAN, F. Nervenarzt, 28 : 504, 1957.
Psychomotilit  t, extrapyramidale Syndrome und
Wirkungsweise neuroleptischer Therapien.
- 6a. DITFURTH, H.v. Nervenarzt, 26 : 554, 1955.
Anwendungsmöglichkeiten des Megaphen in der psy-
chiatrischen Klinik und Forschung.
7. EICKE, W. Nervenarzt, 29 : 261, 1958.
Erfahrungen mit Megaphen, Reserpin, Serpasil und
Phasein bei chronisch verlaufenden Psychosen.
8. FLÜGEL, F. Nervenarzt, 30 : 241, 1959.
Die medikamentöse Therapie der endogenen Psy-
chosen.
9. C. und H.SELBACH, Nervenarzt, 27 : 145, 1956.
Phenothiazinwirkung und somato-psychische Dyna-
mik.
10. JANZARIK, W. Nervenarzt, 25 : 330, 1954.
Zur Psychopathologie der Megaphenwirkung.
11. BAEYER, W.von. Nervenarzt, 30 : 1, 1959.
  ber die Prinzipien körperlicher Behandlung seeli-
scher Störungen.
12. ERNST, K. Archiv f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten. 92 :
573, 1954.
Largactil im Selbstversuch und bei Kranken.
13. HEIMANN, H. und WITT, P. Monatsschrift für Psychiatrie und Neu-
rologie, 129 : 104, 1955.
Die Wirkung einer einmaligen Largactilgabe beim
Gesunden.

14. GRÜNTAL. *Psychiatria et Neurologia*, 136 : 402, 1958.
Untersuchungen über die besondere psychologische
Wirkung des Thymolepticums Tofranil.
15. MAYER, K. *Die Medizinische*. Nr. 15 : 733, 1959.
Klinische und pharmakopsychologische Untersuchun-
gen zur therapeutischen Wirkungsweise von Phenothia-
zinen.
16. TAESCHLER, A., CERLETTI A. und FANCHAMPS. *Psychiatria et
Neurologia*. 139 : 85, 1960.
Zur Bedeutung verschiedener pharmakodynamischer
Eigenschaften der Phenothiazinderivate für ihre kli-
nische Wirksamkeit.
17. FLÜGEL, F., BLUTE, D. und MOLITORIS, B. *Medicina experimen-
talis*, 2 : 153, 1960.
Zur Stellung des Thioridazins in der Pharmakotherapie
depressiver Erkrankungen.
18. ARMBRUSTER, W., und PULVER, W. *Therapeutische Umschau*, Nr. 5,
16. Jahrgang, 1959.
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Phenothiazin-
derivat.
19. BRUNOLD, H., *Therapeutische Umschau*, Nr. 3, 16. Jahrgang, 1959.
Erfahrungen mit einem neuen Phenothiazinderivat.
20. HIPPIUS, H. und JANTZ, H. *Nervenarzt*, 30 : 466, 1959.
Die heutige Behandlung der Depression.
21. LEHMANN, H. *Nervenarzt*, 25 : 322, 1954.
Ein hemmendes Mittel zur Kontrolle und Behandlung
psychomotorischer Erregungszustände.
22. SCHINDEWOLF, G. und SCHÄPPERLE, O. *Nervenarzt*, 30 : 31, 1959.
Promazinbehandlung in der Psychiatrie.
23. SCHMITT, H. *Nervenarzt*, 30 : 5, 1959.
Pharmakotherapie depressiver Psychosen mit einem
Iminodibenzylderivat.
24. JANZARIK, W., *Canadian Psychiatric Association Journal*, Volume 4,
Special Supplement, 1955, 1959.
Basic dynamic states in endogenous psychosis with spe-
cial reference to pharmacotherapy of depressive states.
25. KIELHOLZ, P. C.P.A.J. 4, special supplement, 59, 1959.
Drug treatment of depressive states.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Zur Psychopathologie eines Phenothiazinderivates" in der Universitäts-Nervenlinik unter Leitung von Herrn Professor Dr. Zutt mit Unterstützung durch Professor Dr. Kuhlenkampff ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 6.1.1963

Karl-Martin Koch
Waidmannstraße 25

Lebenslauf

Am 20. 3. 1934 wurde ich, Karl-Martin Koch, als Sohn des praktischen Arztes Dr. Martin Koch und dessen Ehefrau Elfriede, geb. Ernst in Eschwege geboren. Ich ging in Eschwege zur Schule und legte 1954 am Eschweiger Friedrich-Wilhelm Realgymnasium die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1954 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Georg-August-Universität zu Göttingen und bestand nach fünf Semestern an derselben Universität die ärztliche Vorprüfung. Nach je einem klinischen Semester an der Georg-August-Universität zu Göttingen und der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg immatrikulierte ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität zu Frankfurt am Main. Während des Studiums in Frankfurt arbeitete ich eineinhalb Jahre unter Leitung von Privatdozent Dr. Christ im Infektionslabor der I. Medizinischen Universitätsklinik experimentell auf dem Gebiet der Rheuma-Serologie. Nach im März 1960 bestandenen medizinischen Staatsexamen an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität war ich für ein halbes Jahr Medizinalassistent an der Frankfurter Universitäts-Nervenklinik.

In dieser Zeit begann ich mit der vorliegenden Arbeit, zu der ich von Herrn Professor Dr. Zitt angeregt wurde. Nach sechs Monaten chirurgischer und vier Monaten geburtshilflich-gynäkologischer Medizinalassistentenzeit im Stadtkrankenhaus Offenbach am Main und im Markuskrankenhaus in Frankfurt war ich für acht Monate als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. tätig. Nach Erlangung der Vollapprobation im Mai 1962 wurde ich Assistent der II. Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. und bin auch heute noch an dieser Klinik tätig.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

- Anatomie : Prof. Blechschmidt, Bachmann, Graumann; alle in Göttingen.
- Physiologie : Prof. Kramer, Göttingen.
- Physiologische Chemie : Prof. Deuticke, Göttingen.
- Botanik : Prof. Harder, Göttingen.
- Zoologie : Prof. Henke, Göttingen.
- Chemie : Prof. Glemser und Brockmann, Göttingen.
- Physik : Prof. Hilsch und Mannkopff, Göttingen.
- Pathologie : Prof. Feyrter, Göttingen. Prof. Lauche, Krücke, Sandritter, Kahlau, alle in Frankfurt a.M.
- Pharmakologie : Prof. Lendle und Mercker, Göttingen. Prof. Neumann, Würzburg. Prof. Holtz und Schümann, Frankfurt a.M.
- Hygiene : Prof. Herzberg, Frankfurt a.M. Prof. Sonnenschein, Würzburg.
- Gerichtsmedizin : Prof. Wiethold, Frankfurt a.M.
- Geschichte der Medizin : Prof. Artelt, Frankfurt a.M.
- Innere Medizin : Prof. Schoen, Hartmann, Heckner, Südhof, Schulz und Kleinsorge, alle in Göttingen. Prof. Wollheim und Möller in Würzburg. Prof. Hoff, Gänsslen, Fischer, Martin und Radenbach in Frankfurt a.M.
- Chirurgie : Prof. Wachsmuth, Würzburg. Prof. Hellner, Göttingen. Prof. Geissendorfer, Ungeheuer und Kühne, Frankfurt a.M.
- Kinderheilkunde : Prof. de Ruder und Weiße, Frankfurt a.M.
- Frauenheilkunde : Prof. Burger und Dubrausky, Würzburg.
Prof. Naujoks, Schwenzer und Heller, Frankfurt a.M.
- Neurologie und Psychiatrie : Prof. Zutt, Frowein und Kuhlenkampff, Frankfurt a.M.
- Hautklinik : Prof. Gans und Steigleder, Frankfurt a.M.
- Augenklinik : Prof. Thiel und Priv. Doz. Dr. Otto, Frankfurt a.M.
- HNO-Klinik : Prof. Mittermaier und Boenninghaus, Frankfurt a.M.
- Orthopädie : Prof. Güntz, Frankfurt a.M.
- Zahnheilkunde : Prof. v. Reckow, Frankfurt a.M.
- Topographische Anatomie : Prof. Starck und Ortmann, Frankfurt a.M.

